

PCT/JP 2004/004978

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

06. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

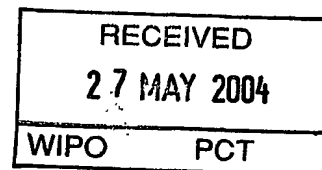
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 3 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 2 5 7 3 8

[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 2 5 7 3 8]

出 願 人
Applicant(s): 住友製薬株式会社

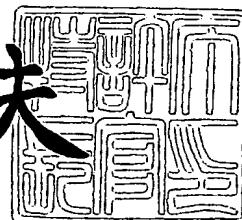


PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 4 0 1 9 !

【書類名】 特許願

【整理番号】 133110

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D477/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 砂川 洵

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 佐々木 章

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100121588

【弁理士】

【氏名又は名称】 五十部 穰

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205876

【プルーフの要否】 要

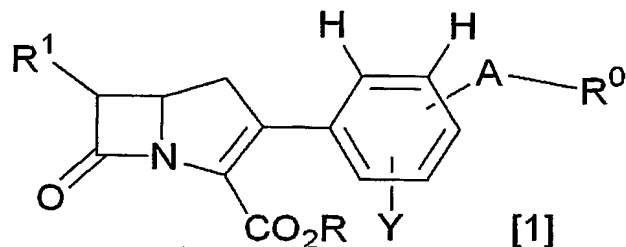
【書類名】

明 細 書

【発明の名称】 新規なカルバペネム化合物

【特許請求の範囲】

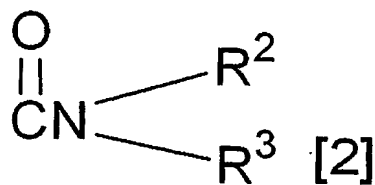
【請求項 1】 式 [1] :



[式中、 R^1 は C_1-C_3 アルキルまたは水酸基により置換された C_1-C_3 アルキルを表す。

Aは $-(CH_2)_r-$ (式中、 r は1~3を表す)、 $-(CH_2)_s-O-$ ($CH_2)_t-$ (式中、 s および t はそれぞれ独立して0~3を表す)、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$ (式中、 r および s は前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-(CH_2)_t-$ (式中、 s および t は前記と同じ意味を表し、 R^a は水素原子、アミノ基の保護基または置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルを表す)、を表す。

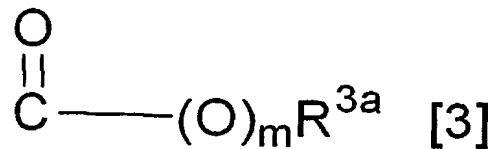
R^0 は水素原子または式 [2] :



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、(iii)置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、(iv)置換されていてもよいアリール、(v)置換されていてもよいヘテロアリール、(vi)置換されていてもよいアラルキル、(vii)置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは(viii)置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、 R^2 および R^3 が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる。)を表すほ

か、

下記式 [3] :



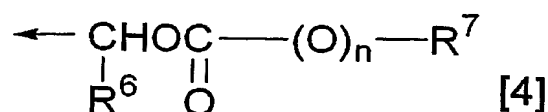
(式中、 m は0または1を表し、 R^{3a} は水素原子、置換されていてもよい C_1 — C_6 アルキル、置換されていてもよい C_3 — C_7 シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、または置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すが、 $m=1$ の場合に限って R^{3a} はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、 $t=0$ でかつ $m=1$ の場合には R^{3a} は水素原子以外の基を表す。)を表す。

R は水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

Y は C_1 — C_4 アルキル、 C_1 — C_4 アルコキシ、ハロゲン原子、シアノもしくは $-\text{NR}^4\text{R}^5$ を表す。 R^4 と R^5 はそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)アミノ基の保護基、(iii)置換されていてもよい C_1 — C_6 アルキル、(iv)置換されていてもよい C_3 — C_7 シクロアルキル、(v)ホルミル、(vi) C_2 — C_7 アルキルカルボニル、(vii)置換されていてもよいアリール、(viii)置換されていてもよいヘテロアリール、(ix)置換されていてもよいアラルキル、(x)置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは(xi)置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、 R^4 と R^5 は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい。]

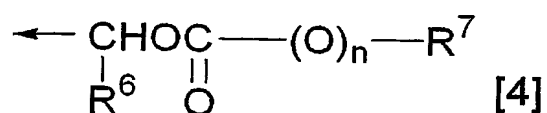
で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項2】生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式 [4] :



[式中、 R^6 は水素原子または C_1-C_6 アルキルを表す。 R^7 は置換されていてもよい C_1-C_{10} アルキル、置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキルを表す。 n は 0 または 1 を表す。] で表される基である請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 3】 R が、式 [4] :

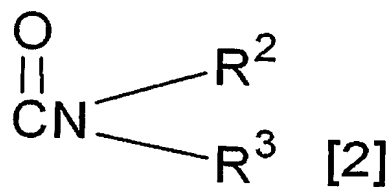


[式中、 R^6 、 R^7 および n は請求項 2 における意味と同義である。] で表される基である請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 4】 R^1 が 1-ヒドロキシエチルである請求項 1～3 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 5】 R^0 が水素原子である請求項 1～4 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

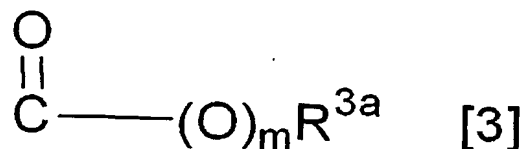
【請求項 6】 R^0 が式 [2] :



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して (i) 水素原子、(ii) 置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、(iii) 置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、(iv) 置換されていてもよいアリール、(v) 置換されていてもよいヘテロアリール、(vi) 置換されていてもよいアラルキル、(vii) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは (viii) 置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すか、または、 R^2 および R^3 が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を形成することもできる。) である請求項 1～4 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容され

る塩。

【請求項 7】 R^0 が式 [3] :



(式中、 m は 0 または 1 を表し、 R^{3a} は水素原子、置換されていてもよい C_1 — C_6 アルキル、置換されていてもよい C_3 — C_7 シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、または置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すが、 $m=1$ の場合に限って R^{3a} はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、 $t=0$ でかつ $m=1$ の場合には R^{3a} は水素原子以外の基を表す。) である請求項 1～4 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 8】 Y が C_1 — C_4 アルキルである請求項 1～7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 9】 Y が C_1 — C_4 アルコキシである請求項 1～7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 10】 Y がハロゲン原子もしくはシアノである請求項 1～7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 11】 Y が $-\text{NR}^4\text{R}^5$ (R^4 と R^5 はそれぞれ独立して (i) 水素原子、(ii) アミノ基の保護基、(iii) 置換されていてもよい C_1 — C_6 アルキル、(iv) 置換されていてもよい C_3 — C_7 シクロアルキル、(v) ホルミル、(vi) C_2 — C_7 アルキルカルボニル、(vii) 置換されていてもよいアリール、(viii) 置換されていてもよいヘテロアリール、(ix) 置換されていてもよいアラルキル、(x) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは (xi) 置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すか、または、 R^4 と R^5 は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい) である請求項 1～7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 12】請求項 1～11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項 13】請求項 1～11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

【請求項 14】請求項 1～11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

【請求項 15】請求項 1～11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なカルバペネム化合物に関する。詳細には、母核である 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの 3 位に、置換フェニルが直接置換したカルバペネム化合物に関する。更には、これらを有効成分として含有する抗菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

これまで開発・上市されてきたカルバペネム化合物は、消化管からの吸収性が乏しく、そのため、临床上はいずれも注射剤として主に静脈注射での使用が行われているにすぎなかった。しかし、臨床の場においては、患者の事情や治療目的等の点で、薬剤投与に関して、いくつかの投与経路を選択できることが望ましい。特に、経口抗菌剤は、注射剤と比較し患者への投与が容易で簡便であることもあり、患者の在宅治療と言う点で、より利便性が高く、临床上の有用性は極めて高いものがある。とりわけ近年分離頻度の増加が見られ临床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や β -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、安全性に優れ、かつ経口投与が可能なカルバペネ

ム化合物の開発が臨床上も強く望まれていたが、現在までに上市されたものは皆無である。従来、経口投与が可能なカルバペネム化合物として研究・開発されたものとしては、例えば三環性カルバペネム化合物が開示されている（例えば、特許文献1）。この化合物は炭素-炭素結合を介して縮環した側鎖部分をその構造的な特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化しているが、臨床の場での安全性などについてはいまだ不明である。それ以外には、例えば種々の1 β -メチルカルバペネム化合物が知られている（例えば、特許文献1、2、3、4、5、6、7、および非特許文献1）。これらはいずれも、化学的安定性ならびに生体内安定性の向上に寄与するとされる1 β -メチル基ならびにスルフィド結合を介した側鎖部分を有することを構造的な特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化している。とりわけ特開平2-49783ならびに特開平8-53453に記載された化合物については臨床試験が行われているが、安全性などについてはいまだ不明である。

【0003】

一方で、側鎖構造として炭素-炭素結合を介したアリール環を有するカルバペネム化合物は1980年代から知られている（例えば、特許文献8、9、10、11、非特許文献2、3）。例えば、特許文献8には母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、パラ-メトキシフェニル基が直接置換したカルバペネム化合物をはじめ多様な誘導体が、また非特許文献3には母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に、パラ-ヒドロキシフェニル基が直接置換したカルバペネム誘導体などが開示されている。同様な化合物については、他にも多数の報告例があるものの、いずれも注射剤としての研究・開発が展開されているにとどまり、経口剤としての応用はなされていない。最近になり、母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に置換カルバモイル基が直接置換されたカルバペネム誘導体が開示されたが（例えば、特許文献11）、母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位にスペーサーをはさみ置換カルバモイル基が置換されたカルバペネム誘導体は知られていない。

【特許文献 1】

W092/03437

【特許文献 2】

特開平2-49783

【特許文献 3】

特開平8-53453

【特許文献 4】

W098/34936

【特許文献 5】

W099/57121

【特許文献 6】

特開平4-279588

【特許文献 7】

特開平2-223587

【特許文献 8】

米国特許US4543257

【特許文献 9】

米国特許US4775669

【特許文献 1 0】

米国特許US5258509

【特許文献 1 1】

W002/053566

【非特許文献 1】

Antimicrobial Agents and Chemotherapy、Mar.1999、p460-464

【非特許文献 2】

Tetrahedron、1983年、第39巻、p2531-2549

【非特許文献 3】

Journal of Medicinal Chemistry、1987年、第30巻、p871-880

【 0 0 0 4】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や β -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有すると共に経口吸収性の高いカルバペネム薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

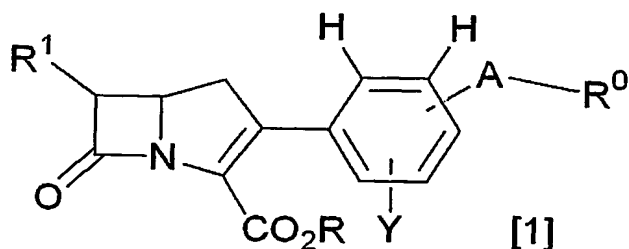
【課題を解決するための手段】

本発明者らは種々の検討を行った結果、カルバペネム化合物の母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの3位に直接置換フェニルが導入された化合物が高い抗菌活性を示し、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や β -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。また、2位のカルボキシル基に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入した化合物が、経口投与において消化管からの吸収性に優れ、生体内で2位脱エステル体となり強力な抗菌活性を示すことを見出し、また、腎デヒドロペプチダーゼに対しても優れた耐性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0006】

すなわち本発明は、

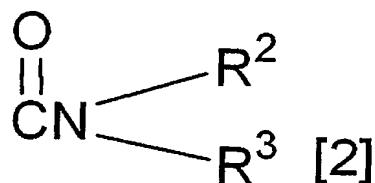
(1) 式 [1] :



[式中、 R^1 は C_1-C_3 アルキルまたは水酸基により置換された C_1-C_3 アルキルを表す。

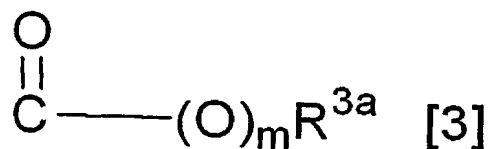
Aは $-(CH_2)_r-$ (式中、 r は1~3を表す)、 $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_t-$ (式中、 s および t はそれぞれ独立して0~3を表す)、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$ (式中、 r および s は前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-(CH_2)_t-$ (式中、 s および t は前記と同じ意味を表し、 R^a は水素原子、アミノ基の保護基または置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルを表す)、を表す。

R^0 は水素原子または式 [2] :



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、(iii)置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、(iv)置換されていてもよいアリール、(v)置換されていてもよいヘテロアリール、(vi)置換されていてもよいアラルキル、(vii)置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは(viii)置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、 R^2 および R^3 が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる。)を表すほか、

下記式 [3] :



(式中、 m は0または1を表し、 R^{3a} は水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、または置換

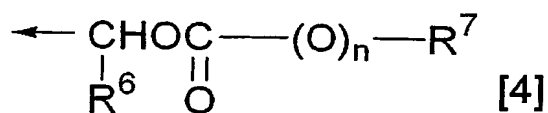
されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すが、 $m=1$ の場合に限って R^3 はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、 $t=0$ でかつ $m=1$ の場合には R^3 は水素原子以外の基を表す。)を表す。

Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

Yは C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲン原子、シアノもしくは $-NR^4R^5$ を表す。 R^4 と R^5 はそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)アミノ基の保護基、(iii)置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、(iv)置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、(v)ホルミル、(vi) C_2-C_7 アルキルカルボニル、(vii)置換されていてもよいアリール、(viii)置換されていてもよいヘテロアリール、(ix)置換されていてもよいアラルキル、(x)置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは(xi)置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、 R^4 と R^5 は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい。]

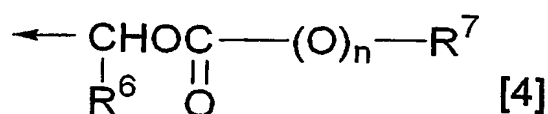
で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(2) 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[4]：



[式中、 R^6 は水素原子または C_1-C_6 アルキルを表す。 R^7 は置換されていてもよい C_1-C_{10} アルキル、置換されていてもよい C_3-C_{10} シクロアルキルを表す。 n は0または1を表す。]で表される基である上記式1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(3) Rが、式[4]：



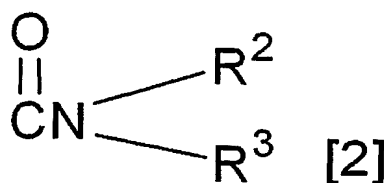
[式中、 R^6 、 R^7 および n は上記式2における意味と同義である。]で表され

る基である上記式 1 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(4) R^1 が 1-ヒドロキシエチルである上記式 1 ~ 3 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

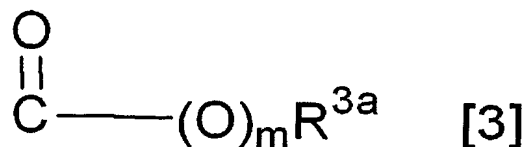
(5) R^0 が水素原子である上記式 1 ~ 4 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(6) R^0 が式 [2] :



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して (i) 水素原子、(ii) 置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、(iii) 置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、(iv) 置換されていてもよいアリール、(v) 置換されていてもよいヘテロアリール、(vi) 置換されていてもよいアラルキル、(vii) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは (viii) 置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すか、または、 R^2 および R^3 が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を形成することもできる。) である上記式 1 ~ 4 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(7) R^0 が式 [3] :



(式中、 m は 0 または 1 を表し、 R^{3a} は水素原子、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、または置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すが、 $m=1$ の場合に限って R^3

a はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、 $t = 0$ でかつ $m = 1$ の場合には $R^3 a$ は水素原子以外の基を表す。) である上記式 1 ~ 4 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(8) Y が $C_1 - C_4$ アルキルである上記式 1 ~ 7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(9) Y が $C_1 - C_4$ アルコキシである上記式 1 ~ 7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(10) Y がハロゲン原子もしくはシアノである上記式 1 ~ 7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(11) Y が $-NR^4R^5$ (R^4 と R^5 はそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)アミノ基の保護基、(iii)置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、(iv)置換されていてもよい $C_3 - C_7$ シクロアルキル、(v)ホルミル、(vi) $C_2 - C_7$ アルキルカルボニル、(vii)置換されていてもよいアリール、(viii)置換されていてもよいヘテロアリール、(ix)置換されていてもよいアラルキル、(x)置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、もしくは(xi)置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すか、または、 R^4 と R^5 は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい) である上記式 1 ~ 7 いずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

(12) 上記式 1 ~ 11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

(13) 上記式 1 ~ 11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

(14) 請求 ~ 11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口医薬。

(15) 上記式 1 ~ 11 いずれかに記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする経口抗菌剤。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明の第1態様は、上記のカルバペネム化合物に関するものである。次に本明細書において言及される各種用語およびその好適な例について説明する。

R¹における「C₁—C₃アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1~3のものが挙げられる。好適なものとしてはエチルあるいはイソプロピルが挙げられる。

R¹における「水酸基により置換されたC₁—C₃アルキル」としては例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-ヒドロキシプロピル等の炭素数1~3のものが挙げられる。好適なものとしては1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルあるいは1-ヒドロキシ-1-メチルエチルが挙げられる。特に好適なものとしては1-ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0008】

Yにおける「C₁—C₄アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。Yにおける「C₁—C₄アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシが挙げられる。好適なものとしては例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。特に好適なものとしてはメトキシ、エトキシが挙げられる。Yにおける「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好適なものとしては、フッ素原子、塩素原子が挙げられる。さらに、Yが—NR⁴R⁵を表す場合のR⁴とR⁵における定義は以下のとおりである。

【0009】

「C₁—C₆アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1~6のものが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等の直鎖状または

分枝鎖状の炭素数 1～3 のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

「C₃—C₇シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数 3～7 のものが挙げられる。「C₂—C₇アルキルカルボニル」としては、例えばアセチル、プロピオニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。好適なものとしてはアセチルあるいはプロピオニルが挙げられる。

【0010】

「置換されていてもよいアリール」の「アリール」としては例えば、フェニル、ナフチルが挙げられる。特に好適なものとしてはフェニルが挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロアリール」の「ヘテロアリール」としては例えば、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリル、イソキナゾリル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の単環式もしくは縮合多環式芳香環が挙げられる。好適なものとしてはピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルあるいはトリアゾリルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルあるいはチアゾリルが挙げられる。

【0011】

「置換されていてもよいアラルキル」の「アラルキル」としては例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチルが挙げられ、好ましくはベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の「ヘテロアリールアルキ

ル」としては例えば、ピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、キナゾリルメチル、イソキナゾリルメチル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環と炭素数1～3のアルキレン鎖との組み合わせから成るものが挙げられる。好適なものとしてはピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチルあるいはトリアゾリルメチルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチルあるいはチアゾリルメチルが挙げられる。

【0012】

R⁴とR⁵における「3ないし7員のヘテロ環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン等の1または2個の窒素原子、0または1個の硫黄原子および0または1個の酸素原子を有する飽和または不飽和の3ないし7員のヘテロ環が挙げられる。好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリンあるいはチオモルホリンが挙げられる。特に好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、チアゾリン、チアゾリジンあるいはモルホリンが挙げられる。

【0013】

また、R⁴とR⁵における「置換されていてもよいC₁—C₆アルキル」、「置換されていてもよいC₃—C₇シクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい

「アラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」及び「置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環」の置換基としては、例えば水酸基、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のC₁—C₆アルコキシ、例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状のC₁—C₆アルキルチオ、例えばアセチル、プロピオニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のC₂—C₇アルキルカルボニル、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*n*-プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、*n*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、*n*-ペンチルカルボニルオキシ、*n*-ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のC₂—C₇アルキルカルボニルオキシ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のC₂—C₇アルコキシカルボニル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃—C₇シクロアルキル、保護されていてもよいカルボキシル、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、シアノ、—NR^bR^c、—CONR^bR^c、—OCONR^bR^c、—CONR^bSO₂R^c、—SO₂NR^bR^c、—NR^bSO₂NR^bR^c、—NR^bCONR^bR^c (R^bおよびR^cはそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)アミノ基の保護基、(iii)C₁—C₆アルキル、(iv)C₃—C₇シクロアルキル、(v)アリール、(vi)ヘテロアリール、(vii)アラルキル、(viii)ヘテロアリールアルキル、もしくは(ix)3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、R^bとR^cは窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい、R^b

およびR^cにおける、「C₁—C₆アルキル」、「C₃—C₇シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アラルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、および「3ないし7員のヘテロ環」の定義は、R⁴およびR⁵におけるそれぞれの定義と同様である)等が挙げられる。

【0014】

これらの置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。

R⁰が式[2]を表す場合のR²とR³における定義は以下のとおりである。

「C₁—C₆アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

【0015】

「C₃—C₇シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7のものが挙げられる。

「アリール」としては例えば、フェニル、ナフチルが挙げられる。特に好適なものとしてはフェニルが挙げられる。

「ヘテロアリール」としては例えば、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリル、イソキナゾリル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環が挙げられる。好適なものとしてはピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルあるいはトリアゾリルが挙げられる。特に好適なも

のとしてはピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルあるいはチアゾリルが挙げられる。

【0016】

「アラルキル」としては例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチルが挙げられ、好ましくはベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル」としては例えば、ピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、キナゾリルメチル、イソキナゾリルメチル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環と炭素数1～3のアルキレン鎖との組み合わせから成るものが挙げられる。好適なものとしてはピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチルあるいはトリアゾリルメチルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチルあるいはチアゾリルメチルが挙げられる。

【0017】

R²とR³における「3ないし7員のヘテロ環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン等の1または2個の窒素原子、0または1個の硫黄原子および0または1個の酸素原子を有する飽和または不飽和の3ないし7員のヘテロ環が挙げられる。好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリンあるいはチオモルホリンが挙げられる。特に好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン

、チアゾリン、チアゾリジンあるいはモルホリンが挙げられる。

【0018】

また、 R^2 と R^3 における「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル」、「置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、例えば水酸基、例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の C_1-C_6 アルコキシ、例えばメチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、 n -ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の C_1-C_6 アルキルチオ、例えばアセチル、プロピオニル、 n -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、 n -ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の C_2-C_7 アルキルカルボニル、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 n -プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、 n -ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、 n -ペンチルカルボニルオキシ、 n -ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、 n -ペンチルオキシカルボニル、 n -ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の C_2-C_7 アルコキシカルボニル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の C_3-C_7 シクロアルキル、保護されていてもよいカルボキシル、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、シアノ、 $-NR^dRe$ 、 $-CONR^dRe$ 、 $-OCO NR^dRe$ 、 $-CONR^dSO_2Re$ 、 $-SO_2NR^dRe$ 、 $-NR^dSO_2NR^dRe$ 、 $-NR^dCONR^dRe$ (R^d および Re はそれぞれ独立して(i)水

素原子、(ii)アミノ基の保護基、(iii)C₁—C₆アルキル、(iv)C₃—C₇シクロアルキル、(v)アリール、(vi)ヘテロアリール、(vii)アラルキル、(viii)ヘテロアリールアルキル、もしくは(ix)3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、R^dとR^eは窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよいR^dおよびR^eにおける、「C₁—C₆アルキル」、「C₃—C₇シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アラルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、および「3ないし7員のヘテロ環」の定義は、R²およびR³におけるそれぞれの定義と同様である)等が挙げられる。これらの置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。

R⁰が式[3]を表す場合のR^{3a}における定義は以下のとおりである。

「C₁—C₆アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

【0019】

「C₃—C₇シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7のものが挙げられる。

「アリール」としては例えば、フェニル、ナフチルが挙げられる。特に好適なものとしてはフェニルが挙げられる。

「ヘテロアリール」としては例えば、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリル、イソキナゾリル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環が挙げられる。好適なものとしてはピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チ

エニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルあるいはトリアゾリルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルあるいはチアゾリルが挙げられる。

【0020】

「アラルキル」としては例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチルが挙げられ、好ましくはベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル」としては例えば、ピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、キナゾリルメチル、イソキナゾリルメチル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環と炭素数1～3のアルキレン鎖との組み合わせから成るものが挙げられる。好適なものとしてはピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチルあるいはトリアゾリルメチルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチルあるいはチアゾリルメチルが挙げられる。

【0021】

「3ないし7員のヘテロ環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン等の1または2個の窒素原子、0または1個の硫黄原子および0または1個の酸素原子を有する飽和または不飽和の3ないし7員のヘテロ環が挙げられる。好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、

チアゾリジン、モルホリンあるいはチオモルホリンが挙げられる。特に好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、チアゾリン、チアゾリジンあるいはモルホリンが挙げられる。

【0022】

R^{3a}における「置換されていてもよいC₁—C₆アルキル」、「置換されていてもよいC₃—C₇シクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」及び「置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環」の置換基としては、例えば水酸基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のC₁—C₆アルコキシ、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状のC₁—C₆アルキルチオ、例えばアセチル、プロピオニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のC₂—C₇アルキルカルボニル、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、n-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、n-ペンチルカルボニルオキシ、n-ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のC₂—C₇アルキルカルボニルオキシ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状のC₂—C₇アルコキシカルボニル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃—C₇シクロアルキル、保護されていてもよいカルボキシル、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、シアノ、

$-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CONR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ (R^{d} および R^{e} は前記と同じ意味を表す) 等が挙げられる。これらの置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。

【0023】

A が $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^{\text{a}}-(\text{CH}_2)_t-$ (式中、 s および t は前記と同じ意味を表し、 R^{a} は水素原子、アミノ基の保護基または置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルを表す) である場合の R^{a} における「 C_1-C_6 アルキル」としては、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1~6 のものが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1~3 のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

【0024】

R^{a} における「置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル」の置換基としては、例えば水酸基、例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 tert -ブトキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の C_1-C_6 アルコキシ、例えばメチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、 tert -ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、 n -ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の C_1-C_6 アルキルチオ、例えばアセチル、プロピオニル、 n -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、 tert -ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、 n -ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の C_2-C_7 アルキルカルボニル、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 n -プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、 n -ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、 tert -ブチルカルボニルオキシ、 n -ペンチルカルボニルオ

キシ、 n -ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、 n -ペンチルオキシカルボニル、 n -ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の C_2-C_7 アルコキシカルボニル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の C_3-C_7 シクロアルキル、保護されていてもよいカルボキシル、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、シアノ、 $-NR^dRe$ 、 $-CONR^dRe$ 、 $-OCONR^dRe$ 、 $-CONR^dSO_2Re$ 、 $-SO_2NR^dRe$ 、 $-NR^dSO_2NR^dRe$ 、 $-NR^dCONR^dRe$ (R^d および Re は前記と同じ意味を表す)等が挙げられる。

【0025】

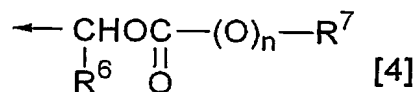
Aにおける r は1~3を表すが、好ましくは1、2を表す。

Aにおける s は0~3を表すが、好ましくは0、1、2を表す

Aにおける t は0~3を表すが、好ましくは0、1、2を表す

【0026】

「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」としては、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する限りいかなるものも含み、プロドラッグと総称される化合物群に誘導する際に使用される基が挙げられる。好ましい基としては、式[4]：



[式中、 R^6 、 R^7 および n は前記と同義である。]で表される基が挙げられる。 R^6 における「 C_1-C_6 アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1~6のものが挙げられる。好ましくは、メチルが上げられる。 R^7 における「 C_1-C_{10} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキ

シル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1~10のものが挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルが挙げられる。 R^7 における「 C_3-C_{10} シクロアルキル」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

【0027】

R^7 における「置換されてもよい C_1-C_{10} アルキル」、「置換されてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル」の置換基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状の炭素数1~6のアルキルが挙げられる。好ましくは、メチル、エチルが上げられる。具体的には、式[8]としてピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシ-1-エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等が挙げられ、特に好適なものとしては、ピバロイルオキシメチルが挙げられる。

【0028】

また、「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」の他の例として、メチル、エチル等の C_1-C_6 アルキル、およびメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-メトキシエトキシメチル等の C_2-C_{12} アルコキシアルキル、フタリジル、さらに(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-*t*-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル等を挙げることができ、特に好適なものとしては、フタリジルおよび(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルを挙げることができる。

【0029】

カルボキシルの保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等の直鎖状または分枝鎖状のC₁—C₆アルキル、例えば2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等のC₁—C₆ハロゲノアルキル、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチル等のC₂—C₇アルコキシメチル、例えばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等のC₂—C₇アルキルカルボニルオキシメチル、例えば1-エトキシカルボニルオキシエチル等のC₄—C₁₁1-アルコキシカルボニルオキシエチル、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル等のアラルキル基、例えばアリル、3-メチルアリル等のC₃—C₇アルケニル、ベンズヒドリル、フタリジル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-tert-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル等が挙げられる。

【0030】

水酸基の保護基もしくはアミノ基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、tert-ブトキシカルボニル等のC₂—C₇アルコキシカルボニル、例えば2-ヨウ化エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等の炭素数1～5のハロゲノアルコキシカルボニル、例えばアリルオキシカルボニル等の置換または無置換のC₂—C₇アルケニルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル等が挙げられる。さらに生体内で加水分解されて水酸基および／またはアミノ基を再生する各種保護基を用いることも可能であって、好適には例えば、(5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル)メトキシカルボニル等が挙げら

れる。

【0031】

本発明のカルバペネム化合物の医薬品として許容される塩は、例えば常用の無毒性塩が挙げられる。その塩としては、例えば分子内に存在するカルボキシル基における塩として例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム等の無機性塩基塩、例えばトリエチルアンモニウム、ピリジニウム、ジイソプロピルアンモニウム等の有機性塩基塩が挙げられ、また、分子内に存在する塩基性基における塩として例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸塩、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸塩等が挙げられる。

本発明のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

【0032】

本発明の第2の態様は、本発明のカルバペネム化合物を有効成分とする医薬に関する。

本発明のカルバペネム化合物は、高い抗菌活性と共に優れた経口吸収性を示し、さらには優れたDHP-1に対する安定性を示すことから、臨床上優れた抗菌剤、特に経口投与抗菌剤となり得ることが示された。

【0033】

本発明のカルバペネム化合物はスタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミデイス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニア、エンテロコッカス・フェカーリスなどのグラム陽性菌、大腸菌、プロテウス属菌、クレブシエラ・ニューモニア、ヘモフィルス・インフルエンザ、淋菌、ブランハメラ菌などのグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対し抗菌活性を有する。特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）や β -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PBP）変異にともない既存 β -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。

腎酵素であるデヒドロペプチダーゼー I (DHP-I) は天然由来のカルバペネム化合物を容易に分解することが知られているが、カルバペネム類である本発明化合物は DHP-I に対し安定なものもあり単剤での使用が可能であるが、もし必要である場合には DHP-I 阻害剤との併用も可能である。

【0034】

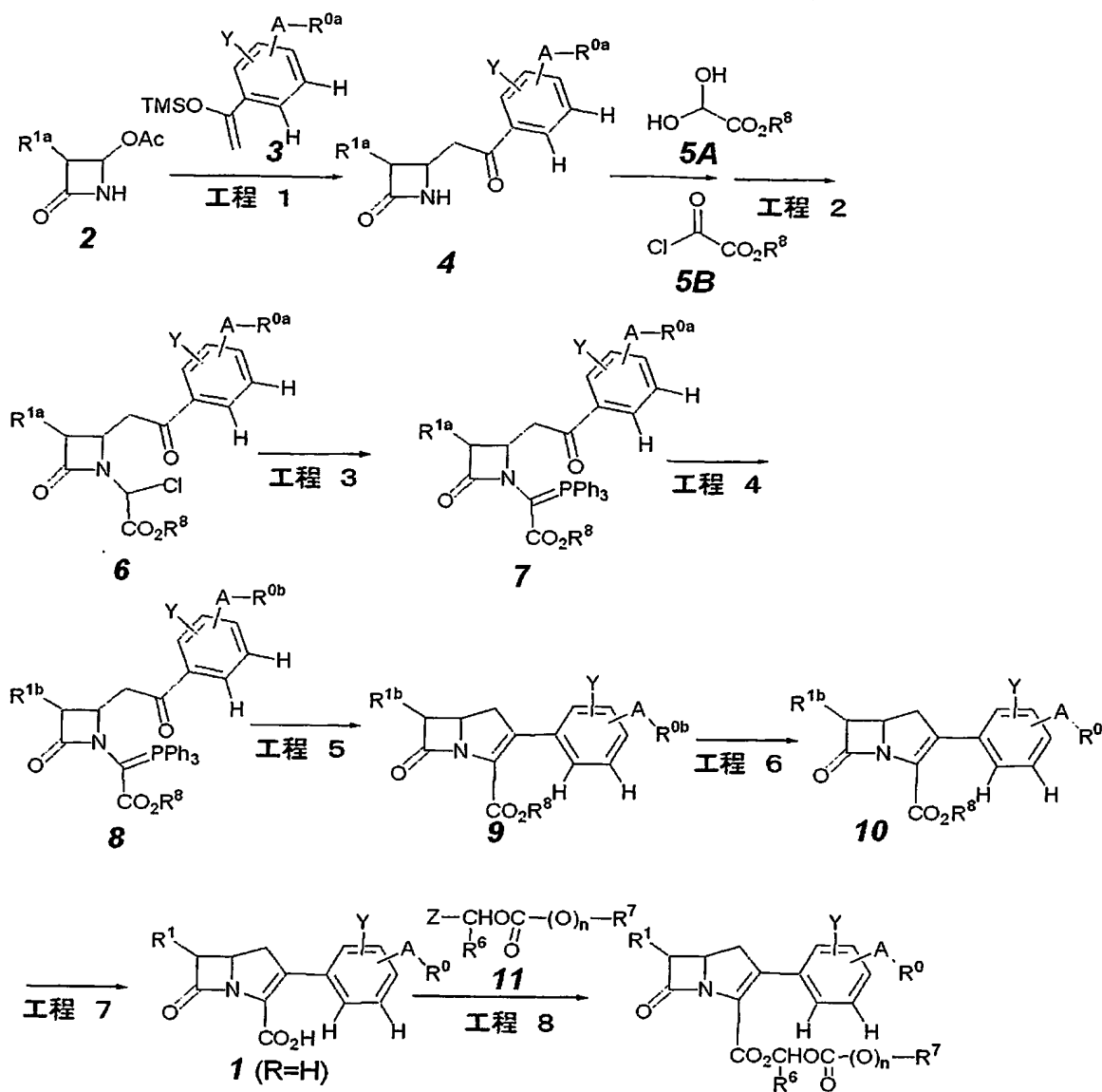
本発明のカルバペネム化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、または例えば静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与等による非経口投与等が挙げられる。

前記の適当な投与剤型は、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などに活性化合物を配合することにより、従来公知の技術を使用して製造することができる。注射剤型で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤などを添加することもできる。

投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し、一日 100~3000mg を一回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

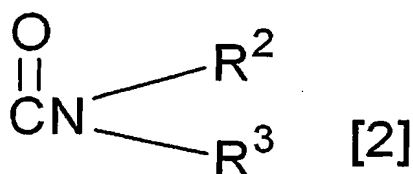
【0035】

本発明のカルバペネム化合物は種々の公知方法 (Tetrahedron, 39, 2531-2549 (1983)、Tetrahedron Letters, 31, 2853-2856 (1990), *ibid.* 34, 3211-3214 (1993)、*ibid.* 36, 4563-4566 (1995)、特公平 4-40357、W0 02/053566 等) により製造することができる。例えばその一例として以下に示す方法が挙げられる。



1 (R=生体内で容易に加水分解されて
カルボキシル基を再生する基)

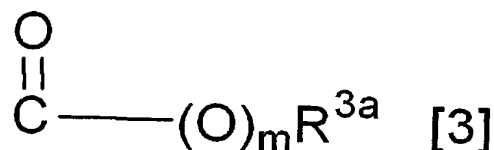
[式中、 R^0 、 R^1 、 A 、 R^6 、 R^7 および Y は前記と同じ意味を表し、 R^8 はカルボキシル基の保護基を、 R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ炭素数1～3のアルキル基または保護された水酸基により置換された炭素数1～3のアルキルを表す。 R^{0a} および R^{0b} はそれぞれ水酸基あるいはアミノ基の保護基または式[2]：



(式中、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味を表す。)を表すほか、

【0036】

下記式 [3] :



(式中、 m および R^{3a} は前記と同じ意味を表す)を表すこともできる。

Zは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

【0037】

工程1: 化合物4の製法

化合物2と化合物3を酸触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得られる。酸触媒としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、沃化亜鉛、四塩化スズ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、モノクロロベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。反応温度は $-78^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-30^{\circ}\text{C} \sim +40^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

また、原料化合物3は公知方法(例えば、日本化学会編 新実験化学講座 第14巻 有機化合物の合成と反応 [II] (1977) (丸善株式会社)751頁~875頁や同会編 第4版 実験化学講座 第21巻 有機合成 [III] アルデヒド・ケトン・キノン (1991) (丸善株式会社) 149頁~353頁に記載の方法に準じて製造することができる。)で得られる各種アセトフェノン誘導体またはアセチルチオフェン誘導体をエノールエーテル化することにより得られる。

【0038】

工程2: 化合物6の製法

化合物4と化合物5Aとを脱水条件下、不活性溶媒中で加熱することにより相当するヘミアセタール体を得る。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。

反応温度は+50℃～+200℃の範囲で行われるが、+80℃～+150℃の範囲が好適である。また、公知方法（例えば、Journal of Organic Chemistry, 61, 7889-7894(1996)に記載の方法）に従って化合物4と化合物5Bとを塩基の存在下、不活性溶媒中で反応して得られるイミド体を引き続いて還元することにより相当するヘミアセタール体を得ることもできる。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。イミド化に用いられる不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン等が挙げられる。イミド化の反応温度は-50℃～+50℃の範囲で行われるが、-30℃～+30℃の範囲が好適である。還元剤としては亜鉛が好適であり、その際の溶媒としては酢酸と塩化メチレン、酢酸と1,2-ジクロロエタン、酢酸とモノクロロベンゼン等の混合溶媒が好適である。還元の反応温度は-50℃～+50℃の範囲で行われるが、-30℃～+30℃の範囲が好適である。

得られたヘミアセタール体を塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩化剤を使用して化合物6を得る。クロル化反応はエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で行う。反応温度は-78℃～+60℃の範囲で行われるが、-30℃～40℃の範囲が好適である。

【0039】

工程3：化合物7の製法

化合物6をテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下でトリフェニルホスフィンを使用して化合物7を得る。反応温度は0℃～+100℃の範囲で行われるが、+10℃～+70℃の範囲が好適である。

【0040】

工程4：化合物8の製法

必要に応じてR¹aにおける水酸基の保護基ならびにR⁰aにおける保護基の

除去と引き続いての再保護反応を行う。保護基の除去ならびに導入方法はそれ自体公知の方法であり、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*; 第3版, Wiley, New York (1999年) あるいは P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart (1994年) を参照することができる。

【0041】

工程5: 化合物9の製法

化合物8の閉環反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で、反応温度+80℃～200℃の範囲で行ない化合物9を得る。

【0042】

工程6: 化合物10の製法

化合物9のR^{0b}における保護基を除去し、引き続いて必要に応じて公知の化学反応（アシル化、カルバメート化、ウレア化など）を行うことにより化合物10を得る。保護基の除去方法はそれ自体公知の方法であり、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*; 第3版, Wiley, New York (1999年) あるいは P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart (1994年) を参照することができる。

【0043】

工程7: カルバペネム化合物1 (R=水素原子)の製法

化合物9のR⁸におけるカルボキシル基の保護基を除去することにより、また R^{1b}が水酸基の保護基を有している場合は、その水酸基の保護基を除去することにより、カルバペネム化合物1を得ることができる。保護基の除去方法は、酸、塩基、還元剤等で処理するそれ自体公知の方法であり、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*; 第3版, Wiley, New York (1999年) あるいは P. Kocienski, *Protecting*

Groups, Thieme, Stuttgart (1994年)を参照することができる。また、R^{0b}が水酸基あるいはアミノ基の保護基であった場合には引き続き必要に応じて公知の化学反応（アシル化、カルバメート化、ウレア化など）を行うこともできる。

【0044】

工程8：カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）の製法

常法に従って、カルバペネム化合物1（R＝水素原子）に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入することによって、カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）を得ることができる。例えば、カルバペネム化合物1（Rが水素原子である）またはそのカルボン酸塩に対して、必要に応じてジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基あるいは塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下に化合物11で表される各種ハライドを作用させてエステル化することにより、カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）を得ることができる。反応溶媒は不活性なものであれば特に限定されないが、好適なものとしてジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン等を挙げることができる。カルボン酸塩としては、好適にはナトリウム塩あるいはカリウム塩等を挙げることができる。反応温度は－78℃～＋100℃の範囲で行われるが、－20℃～＋60℃の範囲が好適である。また、R^{0b}が水酸基あるいはアミノ基の保護基であった場合には引き続き必要に応じて公知の化学反応（アシル化、カルバメート化、ウレア化など）を行うこともできる。

【0045】

以上の工程において、化合物5Aまたは5Bの段階でR⁸が生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基である原料を用いて、各工程を経て、カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）を直

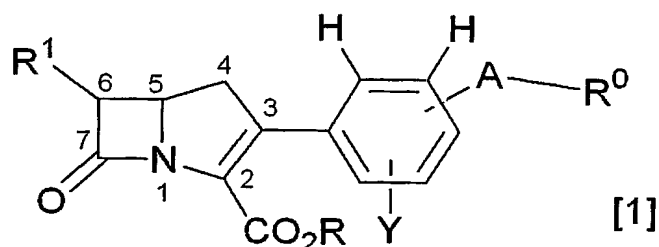
接製造することもできる。

以上の工程において反応終了後は通常の有機化学的手法により成績体を取り出すことができるが、水溶性の成績体については例えば反応混合物の液性を中性付近とした後、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反応成績体を得ることができる。

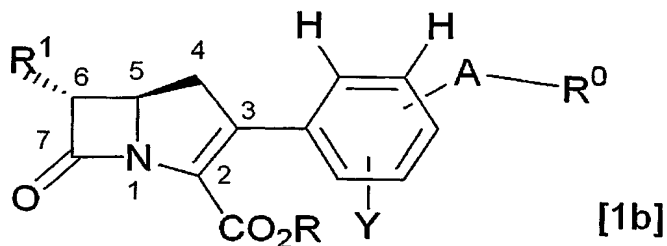
本発明のカルバペネム化合物の製造法は、この製造法によって何ら限定されるものではない。

【0046】

本発明のカルバペネム化合物には、式 [1] :



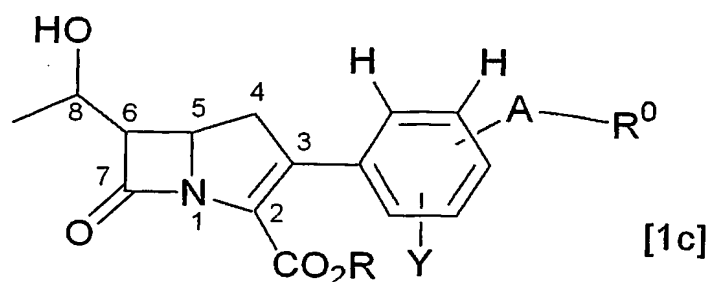
に示されるように、母核である7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの5位、6位の不斉炭素に基づく光学異性体が存在する。これらの異性体は便宜上すべて単一の式で示されているが、本発明には各不斉炭素原子に基づくすべての異性体および異性体混合物が含まれる。しかし、好適なものとして、5位の炭素原子がR配位である化合物（（5 R, 6 R）または（5 R, 6 S））を挙げることができ、さらに好適なものとしては、式 [1 b] :



で示される配位を示す化合物が挙げられる。

【0047】

さらに、R¹が1-ヒドロキシエチルの場合、式 [1 c] :



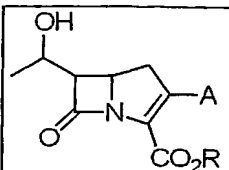
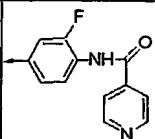
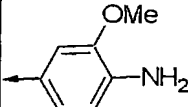
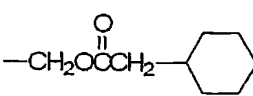
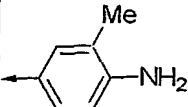
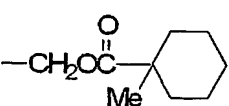
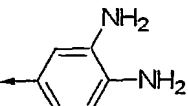
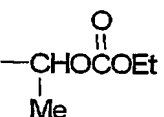
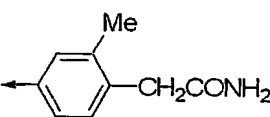
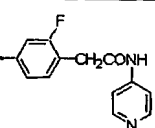
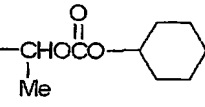
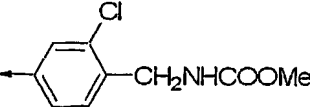
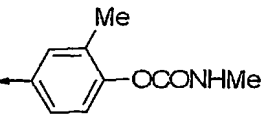
に示されるように8位においてもR配位のものとはS配位の異性体があり、好適なものとしてR配位を挙げることができる。

3位側鎖のベンゼン環の置換位置に関しては、いずれの位置で置換された異性体であってもよいが、好適なものとしてはメタ位およびパラ位置換体を挙げることができる。

本発明のカルバペネム化合物の具体例として、例えば以下の例示化合物1～64に示した化合物を挙げることができる。

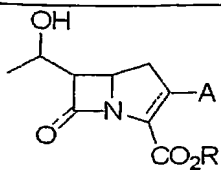
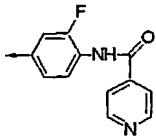
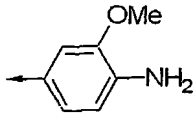
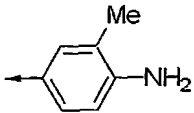
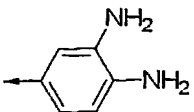
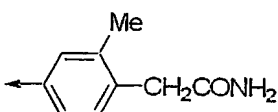
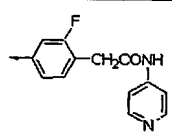
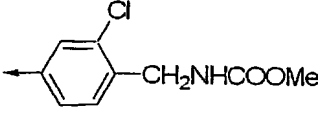
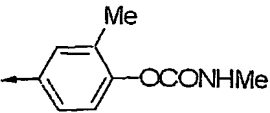
【0048】

【表 1】

		
化合物番号	R	A
1	$-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$	
2	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	
3		
4		
5		
6	$-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$	
7		
8	$-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$	

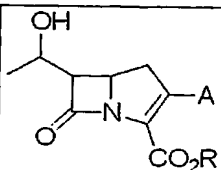
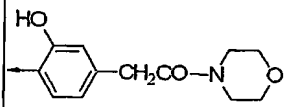
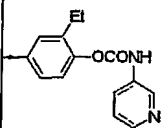
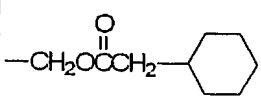
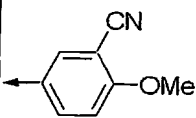
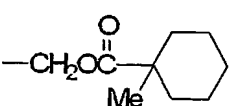
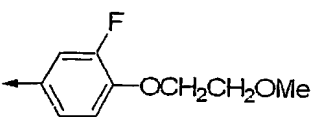
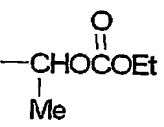
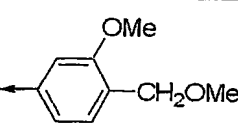
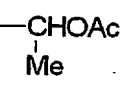
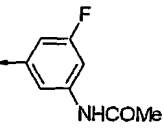
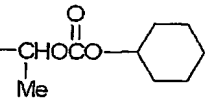
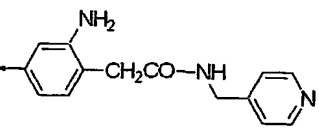
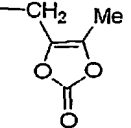
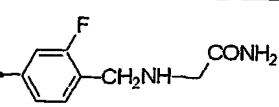
【0049】

【表 2】

		
化合物番号	R	A
9	-H	
10	-H	
11	-H	
12	-H	
13	-H	
14	-H	
15	-H	
16	-H	

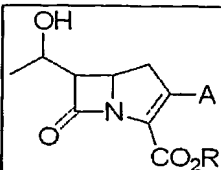
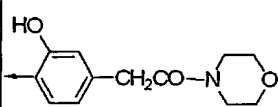
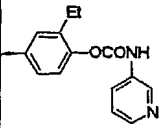
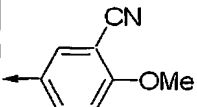
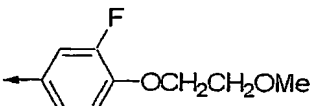
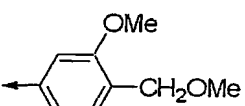
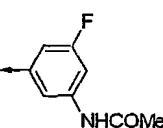
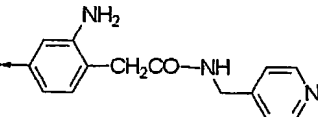
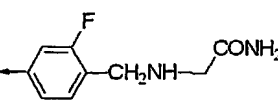
【0050】

【表 3】

		
化合物番号	R	A
17	$-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$	
18	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	
19		
20		
21		
22		
23		
24		

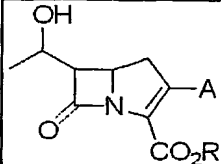
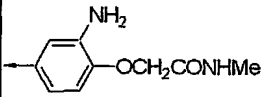
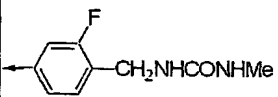
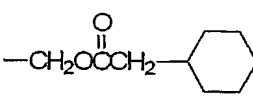
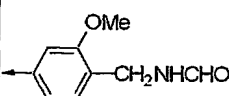
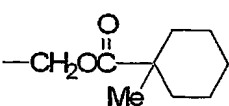
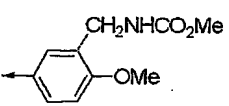
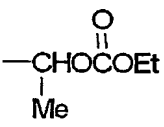
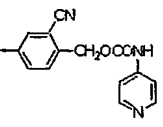
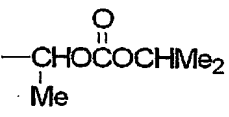
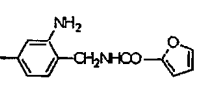
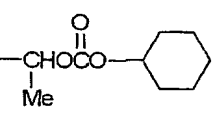
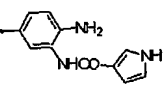
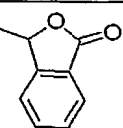
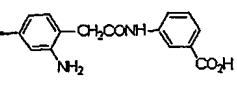
【0051】

【表 4】

		
化合物番号	R	A
25	-H	
26	-H	
27	-H	
28	-H	
29	-H	
30	-H	
31	-H	
32	-H	

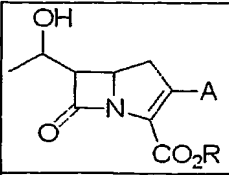
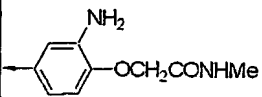
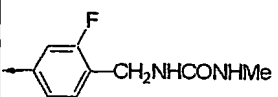
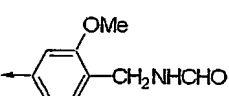
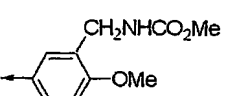
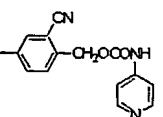
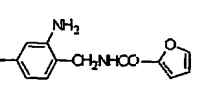
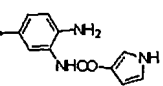
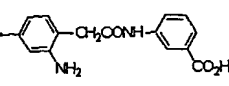
【0052】

【表 5】

		
化合物番号	R	A
3 3	$-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$	
3 4	$-\text{CH}_2\text{OCOCHMe}_2$	
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

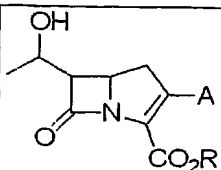
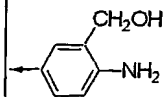
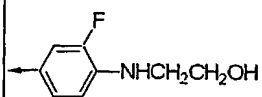
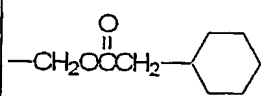
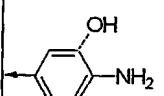
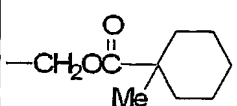
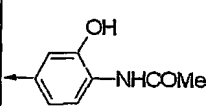
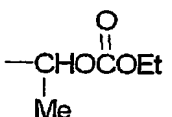
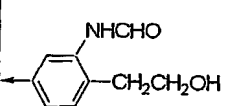
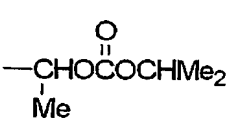
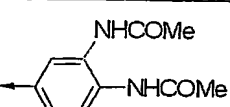
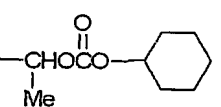
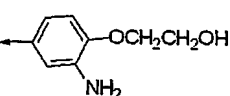
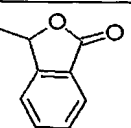
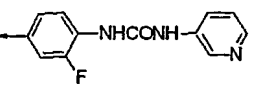
【0053】

【表 6】

		
化合物番号	R	A
4 1	-H	
4 2	-H	
4 3	-H	
4 4	-H	
4 5	-H	
4 6	-H	
4 7	-H	
4 8	-H	

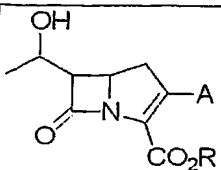
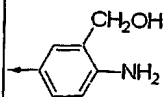
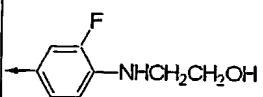
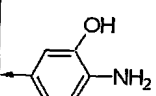
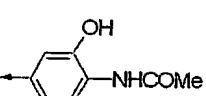
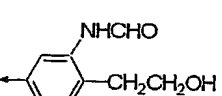
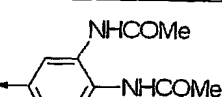
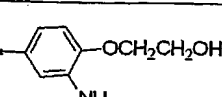
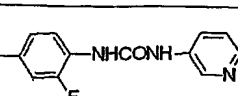
【0054】

【表 7】

		
化合物番号	R	A
49	$-\text{CH}_2\text{OCOt-Bu}$	
50	$-\text{CH}_2\text{OCOCHMe}_2$	
51		
52		
53		
54		
55		
56		

【0055】

【表 8】

		
化合物番号	R	A
57	-H	
58	-H	
59	-H	
60	-H	
61	-H	
62	-H	
63	-H	
64	-H	

これら例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在、またそれ以外にも不斉炭素原子に基づく立体異性体が存在するが、例示化合物はすべての

異性体を含むものである。

【0056】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによって何ら限定されるものではない。

なお以下の実施例で用いている略号の意味は次の通りである。

DMF: ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルホキシド

Me: メチル

THF: テトラヒドロフラン

ATR: 全反射吸収法

【0057】

実施例 1



アリル (5R,6S)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.807 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (50 mg)、トリフェニルホスフィン (10 mg) のTHF(12 mL)溶液に2-エチルヘキサン酸ナトリウム (0.5M酢酸エチル溶液、4.46 mL) を室温で加えた。溶媒を減圧除去し、残渣に塩化メチレン (10 mL) を加え、イオン交換水 (10 mL x 3 回) で抽出した。水層を合せて減圧下で1時間攪拌し残存塩化メチレンを留去した。水層をC18逆相カラムクロマトグラフィー (Wakosil 40C18、38φ X 60 mm、移動相; 0~5%THF氷冷イオン交換水) にて精製した。目的物のフラクションを合せてTHFを減圧下室温で1時間攪拌して除き、凍結乾燥して(5R,6S)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (450 mg、収率59%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 1.08 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz), 2.83 (dd, 1 H, $J = 9.9, 15.7$ Hz), 2.97 (dd, 1 H, $J = 8.5, 15.7$ Hz), 3.06 (dd, 1 H, $J = 2.8, 6.6$ Hz), 3.76 (s, 3 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.89-3.95 (m, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 6.94 (t, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.56 (dd, 1 H, $J = 2.1, 14.1$ Hz).

LCMS (EI) 322 ($M+1^+$).

【0058】

実施例 2



(5R,6S)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (100 mg) の DMF (3 mL) 溶液に 0°C でピバロイルオキシメチルヨード (77 mg) を加え、15分撹拌した。反応混合物にジエチルエーテル (50 mL) を加え飽和食塩水 (50 mL x 3 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:0~100:3) で精製して[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R,6S)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (70 mg、55%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 1.20 (s, 9 H), 1.36 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz), 3.20 (dd, 1 H, $J = 9.9, 18.2$ Hz), 3.23-3.26 (m, 1 H), 3.29 (dd, 1 H, $J = 9.0, 18.2$ Hz), 3.91 (s, 3 H), 4.22-4.31 (m, 2 H), 5.80 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 5.89 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 6.90-6.95 (m, 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H).

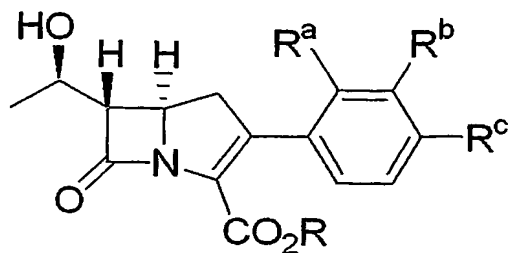
LCMS (EI) 436 ($M+1^+$).

【0059】

実施例 1 および実施例 2 と同様にして、以下の表に示す化合物を得た。

【0060】

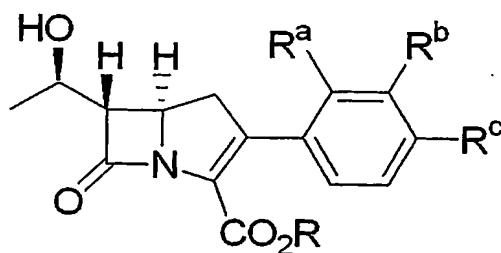
【表9】



	実施例 3	実施例 4	実施例 5
R ^a	-H	-H	-H
R ^b	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
R ^c	-F	-F	-OCH ₃
R	-Na	-CH ₂ OCO t -Bu	-Na
物性データ	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.15 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.92 (dd, 1 H, J = 9.9, 15.8 Hz), 3.08 (dd, 1 H, J = 8.5, 15.8 Hz), 3.14 (dd, 1 H, J = 9.9, 18.3 Hz), 2.8, 6.5 Hz), 3.77 (s, 3 H), 3.89-3.94 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 5.01 (d, 1 H, J = 4.9 Hz), 6.96 (ddd, 1 H, J = 2.1, 4.5, 8.5 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 8.5, 11.4 Hz), 7.57 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.8 Hz). IR (ATR) 3336, 2970, 1743, 1597, 1516, 1454, 1392, 1323, 1304, 1261, 1238, 1223, 1207, 1176, 1122, 1026, 949, 906, 852, 810, 771, 702 cm ⁻¹ . LCMS (EI) 322 (M+1 ⁺).	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.17 (s, 9 H), 1.36 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 3.22 (dd, 1 H, J = 5.4 Hz), 3.25-3.27 (m, 1 H), 3.29 (dd, 1 H, J = 9.0, 18.4 Hz), 3.89 (s, 3 H), 4.21-4.32 (m, 2 H), 5.78 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 5.86 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 6.88 (ddd, 1 H, J = 2.1, 4.3, 8.4 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 8.4, 10.9 Hz), 7.07-7.09 (m, 1 H). LCMS (EI) 436 (M+1 ⁺).	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 1.18 (d, 3H, J=5.4Hz), 2.90 (dd, 1H, J=16.8 Hz, 9.6Hz), 3.22 (dd, 1H, J=16.8 Hz, 8.4Hz), 3.31-3.33 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.08-4.15 (m, 2H), 6.77-6.88 (m, 2H), 6.93 (s, 1H)

【0061】

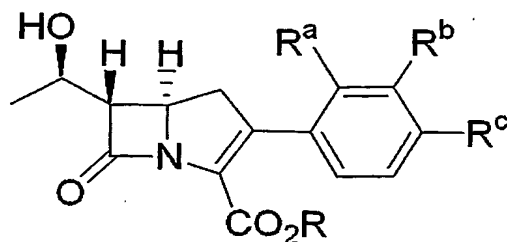
【表10】



	実施例 6	実施例 7	実施例 8
R ^a	—H	—H	—H
R ^b	—OCH ₃	—CH ₃	—CH ₃
R ^c	—OCH ₃	—OCH ₃	—OCH ₃
R	—CH ₂ OCO t —Bu	—Na	—CH ₂ OCO t —Bu
物性データ	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.18 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.0Hz), 1.69 (d, 1H, J=4.8Hz), 3.21-3.31 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.24-4.29 (m, 2H), 5.81 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.6Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.98 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.07 (d, 1H, J=2.0Hz)	¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ 1.20 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.06 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H, J=16.9Hz, 9.7Hz), 3.28 (dd, 1H, J=16.9Hz, 8.6Hz), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.08-4.22 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 1H), 7.00-7.14 (m, 2H)	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.78 (d, 1H, J=4.9Hz), 2.20 (s, 3H), 3.15-3.33 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.79 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.17 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H)

【0062】

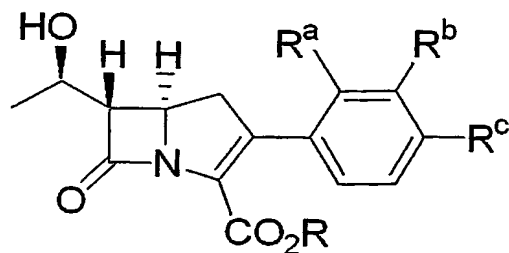
【表 11】



	実施例 9	実施例 10	実施例 11
R ^a	-H	-H	-H
R ^b	-Cl	-Cl	-NH ₂
R ^c	-NH ₂	-NH ₂	-Cl
R	-Na	-CH ₂ OCO t-Bu	-Na
物性データ	¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ 1.25 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.98 (dd, 1H, J=16.8Hz, 9.7Hz), 3.30 (dd, 1H, J=16.8Hz, 8.6Hz), 3.37-3.44 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.11 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.29 (d, 1H, J=2.0Hz)	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1.21 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.81 (br-s, 1H), 3.13-3.30 (m, 3H), 4.19-4.28 (m, 4H), 5.81 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.89 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.70 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.21 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.4Hz)	¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ 1.22 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.97 (dd, 1H, J=17.0Hz, 9.8Hz), 3.30 (dd, 1H, J=17.0Hz, 8.4Hz), 3.39-3.45 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H, J=8.3Hz, 2.1Hz), 6.83 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.3Hz)

【0063】

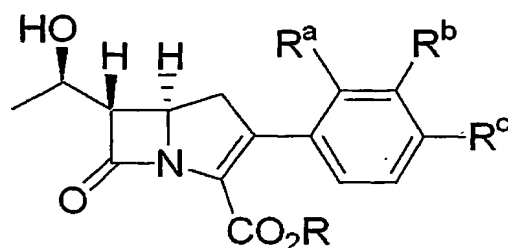
【表 12】



	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4
R ^a	-H	-H	-H
R ^b	-NH ₂	-NH ₂	-NH ₂
R ^c	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃
R	-CH ₂ OCO t - Bu	-Na	-CH ₂ OCO t - Bu
物性データ	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1.18 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.78 (d, 1H, J=4.78Hz), 3.11-3.32 (m, 3H), 4.07-4.20 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 2H), 5.77 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.86 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.63 (dd, 1H, J=8.3Hz, 2.0 Hz), 6.79 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.3Hz)	¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ 1.19 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.92 (dd, 1H, J=16.9Hz, 9.7 Hz), 3.25 (dd, 1H, J=16.9Hz, 8.6 Hz), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.08-4.20 (m, 2H), 6.66-6.79 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J=8.4Hz)	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J= 6.3Hz), 1.76 (br-s, 1H), 3.13-3.30 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.18-4.31 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.65-7.01 (m, 3H)

【0064】

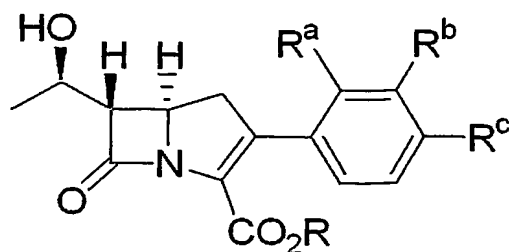
【表 13】



	実施例 15	実施例 16	実施例 17
R ^a	-H	-H	-H
R ^b	-NH ₂	-NH ₂	-F
R ^c	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂
R	-Na	-CH ₂ OCO t -Bu	-Na
物性データ	¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ 1.19 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.04 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H, J= 16.9Hz, 9.8Hz), 3.27 (dd, 1H, J=16.9Hz, 8.5Hz), 3.38 (dd, 1H, J= 6.4Hz, 2.8Hz), 4.08-4.21 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H, J=7.7Hz, 1.6Hz), 6.70 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.99 (d, 1H, J=7.7Hz)	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.73 (d, 1H, J=4.9Hz), 2.16 (s, 3H), 3.12-3.29 (m, 3H), 3.68 (br-s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 5.78 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.86 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.67 (dd, 1H, J=7.7Hz, 1.7Hz), 6.71 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.7Hz)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 1.17 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.86 (dd, 1H, J=16.8Hz, 9.6Hz), 3.18 (d, 1H, J=16.8Hz, 8.4Hz), 3.28-3.30 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 6.73 (t, 1H, J=8.4Hz), 6.87 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.0Hz), 6.96 (dd, 1H, J=8.8Hz, 2.0Hz)

【0065】

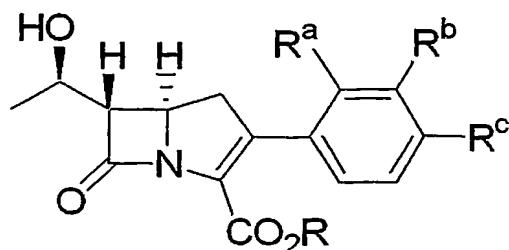
【表 14】



	実施例 18	実施例 19	実施例 20
R ^a	—H	—H	—H
R ^b	—F	—F	—F
R ^c	—NH ₂	—NHCOCH ₃	—NHCOCH ₃
R	—CH ₂ OCO t —Bu	—Na	—CH ₂ OCO t —Bu
物性データ	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.20 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J=6.0Hz), 1.77 (d, 1H, J=4.8Hz), 3.16-3.27 (m, 3H), 3.93 (bs, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 5.81 (d, 1H, J=6.4Hz), 5.90 (d, 1H, J=6.4Hz), 6.70 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.06 (dd, 1H, J=8.4Hz, 1.0Hz), 7.16 (dd, 1H, J=12.4Hz, 1.0Hz)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 1.17 (d, 3H, J=5.6Hz), 2.06 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J=16.8Hz, 10Hz), 3.28 (dd, 1H, J=16.8Hz, 8.8Hz), 3.37-3.39 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J=8.0Hz)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.20 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.77 (d, 1H, J=4.8Hz), 2.23 (s, 3H), 3.17-3.33 (m, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.12 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.20 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.34 (t, 1H, J=8.0Hz)

【0066】

【表 15】



	実施例 2 1	実施例 2 2
R ^a	-H	-H
R ^b	-F	-F
R ^c	-NHCOOCH ₃	-NHCOOCH ₃
R	Na	-CH ₂ OCO t -Bu
物性データ	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 1.22 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.01 (dd, 1H, J=17.2Hz, 9.6Hz), 3.30 (dd, 1H, J=17.2Hz, 8.4Hz), 3.42-3.44 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.55 (t, 1H, J=8.0Hz)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.19 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.78 (d, 1H, J=4.8Hz), 3.17-3.33 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.6Hz), 6.99 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.20-7.23 (m, 1H), 8.10 (bs, 1H)

【発明の効果】

本発明によって、広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (P R S P) や β-ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (B L N A R) などペニシリン結合蛋白 (P B P) 変異にともない既存 β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性

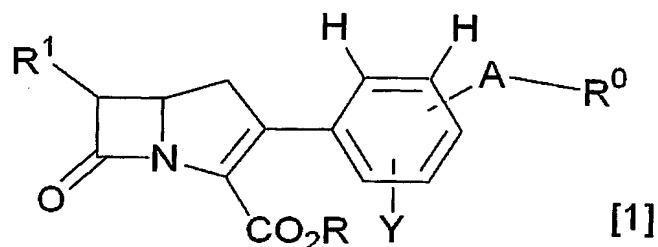
の 高 い β - ラ ク タ ム 薬 剤 を 提 供 す る こ と が で き る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）やβ-ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PBP）変異にともない既存β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高いβ-ラクタム薬剤を提供する。

【解決手段】 式 [1] :



で表される新規なカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 2 5 7 3 8
受付番号	5 0 3 0 0 7 2 5 2 3 8
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 5 月 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 4月30日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 2 5 7 3 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 3 3 7 0]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

住友製薬株式会社